



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 42 27 806 A 1**

⑤① Int. Cl. 5:
A 61 K 7/02
A 61 K 7/48

②① Aktenzeichen: P 42 27.806.6
②② Anmeldetag: 21. 8. 92
④③ Offenlegungstag: 25. 2. 93

DE 42 27 806 A 1

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①

23.08.91 IL 99291

⑦① Anmelder:

Fischer Pharmaceuticals LTD., Bnei Brak, IL

⑦④ Vertreter:

Tauchner, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Heunemann,
D., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Rauh, P., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat.; Hermann, G., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.;
Schmidt, J., Dipl.-Ing.; Jaenichen, H., Dipl.-Biol.
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte; Tremmel, H., Rechtsanw.,
8000 München

⑦② Erfinder:

Hadas, Nira, Ramat Gan, IL; Stern, Meir, Rehovot, IL

⑤④ Hautaufhellungsmittel

⑤⑦ Es wird ein Mittel zur topischen Anwendung auf die Haut beschrieben, das zur Aufhellung der Haut und zur Beseitigung oder Aufhellung von dunklen Hautflecken dient. Das Mittel liegt in Form von Lösungen, Lotionen, Gels, Cremes oder Sprühmitteln vor und enthält eine Kombination aus einem Flavonoid und Ascorbinsäure oder einem Derivat davon. Dieses Gemisch übt eine synergistische Wirkung aus. Das Mittel kann ferner einen Wirkstoff zur Unterdrückung der Tyrosinase-Aktivität sowie Tocopherol oder ein Derivat davon enthalten. Die Mittel, in denen eine Kombination aus Ascorbinsäure oder einem Derivat davon sowie ein Flavonoid enthalten ist, entfalten eine starke Wirkung. Diese Wirkung wird durch Zusatz eines Mittels zur Verringerung der Tyrosinase-Aktivität durch Kupfer-Chelatbildung, wie Kojisäure, und/oder durch Zusatz eines Tocopherols oder eines Derivats davon weiter verstärkt.

DE 42 27 806 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue kosmetische Zusammensetzungen zur topischen Anwendung. Bei diesen Zusammensetzungen handelt es sich um Bleichmittel, die in beliebiger herkömmlicher Form zur topischen Anwendung, wie Cremes, Gele, Lotionen, Sprühmittel und dgl., vorliegen können.

Die Bleichmittel führen beim Anwender zu einer Hautaufhellung und verhindern weitgehend die Bildung von neuen dunklen Flecken auf der Haut des Anwenders.

Die Pigmentbildung in der Haut erfolgt in den Melanozyten. Die Melanozyten bilden Melanosome, membran-gebundene Organellen im Zytoplasma der Melanozyten, die sodann auf benachbarte Keratinozyten übertragen werden. Melanin, das innerhalb der Melanosomen gebildet wird, ist für die Grundfarbe der menschlichen Haut verantwortlich. Beim biosynthetischen Melanin-Stoffwechselweg spielt Tyrosinase, ein kupferhaltiges Enzym, eine wichtige Rolle bezüglich des Ausmaßes der Pigmentbildung. Eine Hautfärbung tritt nur dann auf, wenn Melanosomen mit einem Gehalt an Melanin auf die Keratinozyten übertragen werden.

Verschiedene Faktoren, darunter die genetische Steuerung und Umweltfaktoren, wie UV-Strahlung und Hormone, steuern die Melanogenese. Eine abnormale Reaktion der Melanozyten auf diese Faktoren kann zu einer verstärkten Anreicherung von Melanin in der Haut in Form von braunen Flecken führen.

Die Erfindung betrifft neue kosmetische Zusammensetzungen zur topischen Anwendung auf die Haut, die zu einer Aufhellung der Haut führen und die Bildung von braunen Flecken weitgehend verhindern.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten eine Kombination aus Flavonoiden, die zu einer Beseitigung oder zumindest zu einer weitgehenden Mengenreduzierung der Pigmente, die sich aufgrund von UV-Strahlung in der Haut bilden, führen, und Ascorbinsäure oder einem geeigneten Derivat davon. Ascorbinsäure (oder ihre physiologisch verträglichen Derivate) führt zur Reduktion von DOPA-Chinon zu DOPA und auch zur Umwandlung von gefärbtem, oxidiertem Melanin zu dessen farbloser, reduzierter Form. Vorteilhafterweise werden Flavonoide, die sich aus Pflanzenextrakten ableiten oder Pflanzenextrakte als solche, die eine geeignete Konzentration an derartigen Flavonoiden enthalten, verwendet. Es können auch synthetische Flavonoide eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen sich auch zur Verringerung der Melaninbildung in den frühen Bildungsstadien oder zur Verhinderung der Bildung von neuen Flecken. Die neuartigen erfindungsgemäßen Bleichmittel üben eine ausgeprägte weißmachende und aufhellende Wirkung auf braune Hautflecken aus.

Bevorzugte Pflanzenextrakte für die erfindungsgemäße Verwendung sind solche die aus *Achillea millefolium*, *Calendula*, *Salbei*, *Zaubernuß* und *Maulbeere* erhalten worden sind.

Die erfindungsgemäßen Präparate enthalten einen geeigneten Träger sowie einen oder mehrere zusätzliche Bestandteile, die unter Tocopherolderivaten, Kojisäure, chemischen und physikalischen Sonnenschutzmitteln im UVA-, UVB- und sichtbaren Bereich und Mineralstoffen, wie Titandioxid, ausgewählt sind. Zu geeigneten Sonnenschutzmitteln gehören handelsübliche Produkte, wie Octylmethoxycinnamat, Butylmethoxydibenzoylmethan und dgl. Eine Vielzahl von Formulierungen kann eingesetzt werden. Nachstehend finden sich typische Beispiele für derartige Formulierungen.

Im allgemeinen enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen ab etwa 0,1 Gew.-% eines Extrakts von einem oder mehreren der folgenden Pflanzen: *Achillea millefolium*, *Calendula*, *Salbei*, *Zaubernuß* und *Maulbeere*. Es können auch andere Pflanzenextrakte mit einem Gehalt an merklichen Mengen an Flavonoiden verwendet werden. Die Formulierungen enthalten im allgemeinen etwa 0,1 bis etwa 30 Gew.-% an derartigen Pflanzenextrakten oder eine entsprechende Menge an gereinigten Flavonoiden. Beim zweiten Bestandteil handelt es sich um ein physiologisch verträgliches Derivat von Ascorbinsäure, wie Ascorbylpalmitat, Ascorbylstearat, Magnesiumascorbylphosphat und dgl. Der zweite Bestandteil ist in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 5 Gew.-% in der Zusammensetzung enthalten.

Lakritzenextrakt in einer Menge von 0,01 bis etwa 5 Gew.-% stellt einen bevorzugten Bestandteil dar.

Die Formulierungen enthalten vorteilhafterweise auch einen als Sonnenschutzmittel wirkenden Bestandteil, der beispielsweise gegen UVA-Licht, UVB-Licht und sichtbares Licht schützt, wie Octylmethoxycinnamat, Butylmethoxydibenzoylmethan und dgl. Eine weitere Substanz mit ähnlicher Wirkung ist TiO_2 . Im allgemeinen machen diese Bestandteile etwa 2 bis etwa 10 Gew.-% der Formulierung aus. Ein weiterer fakultativer, vorteilhafter Bestandteil ist ein geeignetes Tocopherylderivat, wie Tocopheryllinoleat. Verbindungen dieses Typs sind gegebenenfalls in einer Menge von 0,1 bis etwa 5 Gew.-% der Formulierung enthalten.

Ein weiterer fakultativer, vorteilhafter Bestandteil, der vermutlich aufgrund der Kupfer-Chelatbildung zur Unterdrückung der Tyrosinase-Aktivität geeignet ist, ist Kojisäure. Dieser Bestandteil wird in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 5 Gew.-% der Formulierung verwendet.

Nachstehend wird die Erfindung anhand von Beispielen, die die Herstellung von Cremes, Lotionen, Sprühmitteln und Gelen beschreiben, näher erläutert.

Beispiel 1: Creme

Extrakt von <i>Achillea millefolium</i>	20%
Magnesiumascorbylpalmitat	5%
Cremegrundlage, ad	100

Beispiel 2: Creme

Maulbeerenextrakt	25%	
Ascorbinsäure	0,1%	
Cremegrundlage, ad	100	5

Beispiel 3: Creme

Extrakt von Achillea millefolium	15%	10
Ascorbylstearat	5%	
TiO ₂	10%	
Cremegrundlage, ad	100	15

Beispiel 4: Lotion

Extrakt von Achillea millefolium	10%	
Ascorbylpalmitat	0,5%	20
Octylmethoxycinnamat	7,5%	
Butylmethoxydibenzoylmethan	0,5%	
TiO ₂	10%	
Kojisäure	3%	
Lotionsgrundlage, ad	100	25

Beispiel 5: Lotion

Extrakt von Achillea millefolium	5%	30
Ascorbylpalmitat	0,5%	
Benzophenon	5%	
TiO ₂	10%	
Tocopheryllinoleat	1%	35
Lotionsgrundlage, ad	100	

Beispiel 6: Lotion

Kojisäure	2%	40
TiO ₂	5%	
Lotionsgrundlage, ad	100	

Beispiel 7: Gel

Kojisäure	0,1%	
UVA- & UVB-Sonnenschutzmittel	5%	
Gelgrundlage, ad	100	50

Beispiel 8: Lotion

Ascorbylpalmitat	0,2%	55
Tocopheryllinoleat	3%	
Kojisäure	0,5%	
Lotionsgrundlage, ad	100	60

Beispiel 9: Creme

	Bestandteile	%
5	Ascorbylpalmitat	4
	Achillea millefolium, wasserlöslicher Extrakt (mit einem Gehalt an 3% Flavonoiden)	1
	Tocopheryllinoleat	0,1
	Octylmethoxycinnamat	2
10	Butylmethoxydibenzoylmethan	0,75
	TiO ₂	1
	Kojisäure	0,1
	Panthenol	1
15	Kamillenextrakt	0,1
	IPM	2
	BHT	0,04
	Konservierungsmittel	0,5
	Stearinsäure	4
20	Na ₂ EDTA	0,1
	DEA-Cetylphosphat	3,5
	Cetylalkohol	2
	Glycerinstearat	4
25	destilliertes Wasser, ad	100

Beispiel 10: Creme

	Bestandteile	%
30	Ascorbylpalmitat	0,1
	Achillea millefolium, wasserlöslicher Extrakt (mit einem Gehalt an 3% Flavonoiden)	30
35	Tocopheryllinoleat	5
	Octylmethoxycinnamat	7
	Butylmethoxydibenzoylmethan	3
	TiO ₂	10
40	Kojisäure	5
	Panthenol	1
	Kamillenextrakt	0,1
	IPM	2
	BHT	0,04
45	Konservierungsmittel	0,5
	Stearinsäure	4
	Na ₂ EDTA	0,1
	DEA-Cetylphosphat	3,5
50	Cetylalkohol	2
	Glycerinstearat	4
	destilliertes Wasser, ad	100

Beispiel 11: Lotion

Bestandteile	%	
Ascorbylpalmitat	0,1	5
Achillea millefolium, wasserlöslicher Extrakt (mit einem Gehalt an 3% Flavonoiden)	30	
Tocopheryllinoleat	5	
Octylmethoxycinnamat	7	
Butylmethoxydibenzoylmethan	3	10
TiO ₂	10	
Kojisäure	5	
Panthenol	1	
Kamillenextrakt	0,1	15
IPM	2	
BHT	0,04	
Konservierungsmittel	0,5	
Stearinsäure	2	
Na ₂ EDTA	0,1	20
DEA-Cetylphosphat	3,5	
Cetylalkohol	0,2	
Glycerinstearat	2	
destilliertes Wasser, ad	100	25

Beispiel 12: Lotion

Bestandteile	%	
Ascorbylpalmitat	4	
Achillea millefolium, wasserlöslicher Extrakt (mit einem Gehalt an 3% Flavonoiden)	1	
Tocopheryllinoleat	0,1	35
Octylmethoxycinnamat	2	
Butylmethoxydibenzoylmethan	0,75	
TiO ₂	1	
Kojisäure	0,1	40
Panthenol	1	
Kamillenextrakt	0,1	
IPM	2	
BHT	0,04	
Konservierungsmittel	0,5	45
Stearinsäure	2	
Na ₂ EDTA	0,1	
DEA-Cetylphosphat	3,5	
Glycerinstearat	2	
destilliertes Wasser, ad	100	50

55

60

65

Beispiel 13: Gel

	Bestandteile	%
5	Ascorbylpalmitat	0,5
	Achillea millefolium, wasserlöslicher Extrakt (mit einem Gehalt an 3% Flavonoiden)	1
	Polysorbat	6
	Carbopol	1
10	Triethanolamin	4,2
	Konservierungsmittel	1
	Kojisäure	5
	TiO ₂	1
15	Tocopheryllinoleat	2
	Panthenol	1
	Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure	6
	Wasser, ad	100

Beispiel 14: Gel

	Bestandteile	%
25	Ascorbylpalmitat	3
	Achillea millefolium, wasserlöslicher Extrakt (mit einem Gehalt an 3% Flavonoiden)	25
	Tocopheryllinoleat	0,5
30	Polysorbat	6
	Carbopol	1
	Triethanolamin	1,6
	Konservierungsmittel	1
	Kojisäure	0,1
35	Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure	0,1
	TiO ₂	1
	Panthenol	1
	Wasser, ad	100

Beispiel 15: Flüssigkeit

	Bestandteile	%
45	Ascorbylpalmitat	3
	Achillea millefolium, wasserlöslicher Extrakt (mit einem Gehalt an 3% Flavonoiden)	25
	Tocopheryllinoleat	0,5
50	Polysorbat	10
	Triethanolamin	0,05
	Konservierungsmittel	1
	Kojisäure	0,1
	Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure	0,1
55	TiO ₂	10
	Panthenol	1
	Wasser, ad	100

Beispiel 16: Flüssigkeit

Bestandteile	%	
Ascorbylpalmitat	0,5	5
Achillea millefolium, wasserlöslicher Extrakt (mit einem Gehalt an 3% Flavonoiden)	1	
Polysorbat	10	
Konservierungsmittel	1	
Kojisäure	5	10
TiO ₂	1	
Tocopheryllinoleat	2	
Panthenol	1	
Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure	6	15
Triethanolamin	3,1	
Wasser, ad	100	

Beispiel 17: Gel

20

Bestandteile	%	
Ascorbylpalmitat	3	
Sohakuhl (Maulbeeren) wasserlöslicher Extrakt	20	25
Tocopheryllinoleat	0,5	
Polysorbat	6	
Carbopol	1	
Triethanolamin	1,6	30
Konservierungsmittel	1	
Kojisäure	0,1	
Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure	0,1	
TiO ₂	1	
Panthenol	1	35
Wasser, ad	100	

Beispiel 18: Gel

40

Bestandteile	%	
Ascorbylpalmitat	0,5	
Sohakuhl (Maulbeeren) wasserlöslicher Extrakt	1	45
Polysorbat	6	
Carbopol	1	
Triethanolamin	4,2	
Konservierungsmittel	1	
Kojisäure	5	50
TiO ₂	10	
Tocopheryllinoleat	1	
Panthenol	1	
Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure	6	55
Wasser, ad	100	

60

65

Beispiel 19

	Bestandteile	%
5	Cetylalkohol	5
	Glycerylstearat SE	3
	Capryl/Caprylat-triglycerid	3
	P E G 6000-Distearat	1
10	Achillea millefolium-Extrakt	1
	Lakritzenextrakt	0,05
	Ascorbylpalmitat	0,5
	Tocopheryllinoleat	0,2
	Titandioxid	2
15	Glykolsäure	5
	Konservierungsmittel	9,5
	Xanthangummi	0,3
	NH ₄ OH, ad	pH 4
20	H ₂ O, dest., ad	100

Beispiel 20

	Bestandteile	%
25	Achillea millefolium-Extrakt	2
	Kojisäure	0,5
	Ascorbylpalmitat	0,2
30	α -Hydroxysäure als Glykolsäure	5
	Lotiongrundlage, ad	100

In den folgenden Beispielen wurde als Lakritzenextrakt der von der Firma Nikko Chemicals, Japan, hergestellte Lakritzenextrakt TP (Glycyrrhiza Glabra) verwendet. Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht.

Beispiel 21

	Bestandteile	%
40	Lakritzenextrakt	0,05
	Extrakt von Achillea millefolium	3,0
	Ascorbylpalmitat	0,5
45	Cremegrundlage, ad	100

Beispiel 22

	Bestandteile	%
50	Lakritzenextrakt	0,1
	Ascorbylpalmitat	1,0
	Tocopheryllinoleat	0,5
55	Lotiongrundlage, ad	100

60

65

Beispiel 23

Bestandteile	%	
Lakritzenextrakt	4,0	5
Achillea millefolium-Extrakt	3,0	
Tocopheryllinoleat	0,5	
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,5	
Titandioxid	5,0	10
Kamillenextrakt	0,1	
I P M	2,0	
BHT	0,04	
Konservierungsmittel	0,5	
Stearinsäure	2,0	15
Na-EDTA	0,1	
DEA-Cetylphosphat	3,5	
Cetylalkohol	0,2	
Glycerinstearat	2,0	
destilliertes Wasser, ad	100	20

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wurden nach Durchführung von umfangreichen Untersuchungen aufgefunden. Als Bewertungskriterien wurden die willkürlichen Bewertungsziffern 0, 1, 2 und 3 zur Beurteilung der Fleckenanzahl, der Fleckenfarbe und der Kontraststärke verwendet. Die Hauttypen wurden je nach Neigung zu Sonnenbrand bzw. Bräunung in vier Kategorien eingeteilt. Die Untersuchungen wurden an weiblichen und männlichen freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt. Das Alter der Versuchspersonen lag zwischen 50 und 92 Jahren. Es wurden nur solche Versuchspersonen herangezogen, die an beiden Handrücken symmetrische Altersflecken aufwiesen, wobei eine angemessene Anzahl an derartigen Flecken ausreichend dunkel gefärbt und kontrastreich war.

Die Untersuchungen wurden jeweils mit den Hauptbestandteilen allein und anschließend mit verschiedenen Kombinationen in unterschiedlichen Dosierungen (Konzentrationen) durchgeführt.

Ascorbinsäure und ihre Derivate zeigten eine bestimmte Wirkung, jedoch nur bei relativ hohen Dosen. Auch die vorerwähnten Flavonoide wurden allein getestet. Auch sie zeigten eine bestimmte Wirkung.

Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß eine Kombination dieser beiden Bestandteile eine ausgeprägte Wirkungssteigerung hervorrief, selbst wenn man die Einzelbestandteile in geringeren Dosen einsetzte. Die Zugabe von Tocopherylderivaten oder von Kojisäure verstärkte zusätzlich die Aufhellungswirkung. Die einzelnen Kombinationen zeigten jeweils eine synergistische Wirkung.

Es ist wahrscheinlich, daß die verschiedenen Bestandteile und insbesondere Ascorbinsäure und deren Derivate sowie die Flavonoide ihren Einfluß auf verschiedenen Wegen ausüben.

Dies gilt auch für Kojisäure, die offensichtlich ein Enzym, das die Melaninbildung verstärkt, inaktiviert.

Die Aufhellungswirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist sehr ausgeprägt. Eine Anwendungsdauer von etwa 2 bis 3 Monaten ist ausreichend.

Wie vorstehend erwähnt, zeigen offensichtlich Ascorbinsäure und deren Derivate bei gleichzeitiger Verwendung mit den angegebenen Flavonoiden eine synergistische Wirkung, die durch Bestandteile, wie Tocopherol oder Kojisäure, noch weiter verstärkt wird.

Patentansprüche

1. Topisch anzuwendendes Mittel zur Aufhellung von Haut- und Hautflecken in Form von Lösungen, Lotionen, Gels, Sprühmitteln oder Cremes, enthaltend eine Kombination aus einer wirksamen Menge eines Flavonoids und einer wirksamen Menge eines DOPA-Chinon-Reduktionsmittels, gegebenenfalls in Kombination mit einem Sonnenschutzmittel, einem Mittel zur Unterdrückung der Tyrosinase-Aktivität und/oder einem Tocopherylderivat.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Flavonoid in Form eines Pflanzenextrakts oder in Form eines gereinigten Präparats aus Achillea Millefolium, Calendula, Salbei, Zaubernuß und Maulbeeren vorliegt.
3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich beim Sonnenschutzmittel um ein Mittel zum Schutz gegen UVA-, UVB, IR- und/oder sichtbares Licht, wie Octylmethoxycinnamat, Butylmethoxydibenzoylmethan und Titandioxid, handelt.
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als DOPA-Chinon-Reduktionsmittel Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Ascorbylstearat, Magnesiumascorbylphosphat oder ein beliebiges anderes geeignetes physiologisch verträgliches Derivat von Ascorbinsäure vorliegt.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Tocopherylderivat enthält.
6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es Kojisäure enthält.
7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es etwa 0,1 bis etwa 30 Gew.-% gereinigtes Flavonoid oder ein Pflanzenextrakt mit einer äquivalenten Menge an Flavonoid enthält.
8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es etwa 0,1 bis etwa 5 Gew.-% an

Ascorbinsäure oder einem Derivat davon enthält.

9. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es etwa 1 bis 10 Gew.-% eines Sonnenschutzmittels enthält.

10. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es etwa 0,1 bis etwa 5 Gew.-% Kojisäure enthält.

11. Kosmetisches Hautaufhellungsmittel zur topischen Anwendung, enthaltend Ascorbinsäure oder ein Derivat davon und ein Flavonoid, gegebenenfalls zusammen mit anderen Bestandteilen, Verdünnungsmitteln, Cremegrundlagen und/oder Gelbildungsmitteln.

12. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Pflanzenextrakt ein Lakritzenextrakt (*Glycyrrhiza Glabra*) ist.